

1er. CERTIFICADO DE ADICION

Ref: Case 2045/I. 37/ST/JL.

317496



Memoria Descriptiva

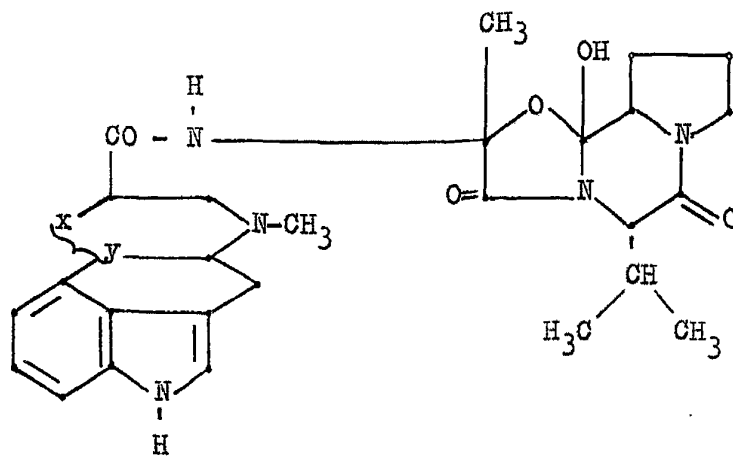
sobre

Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal N^o. 277223, concedida el 28 de septiembre de 1962, por: "Procedimiento de obtención de compuestos heterocíclicos".

Solicitante: SANDOZ; A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona con alcaloides del cornezuelo de centeno y con un procedimiento para su producción.

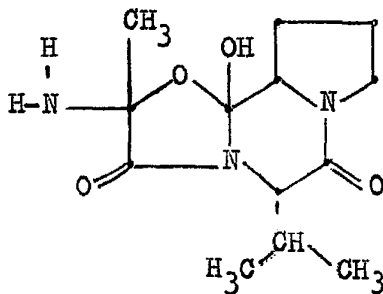
La presente invención proporciona compuestos de la fórmula general I,



I

en la que \overbrace{x} y \overbrace{y} significa $-\text{CH}=\text{C}$ ó $-\text{CH}_2-\text{CH}$.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos I, caracterizado porque se condensa una sal del compuesto II



II

5. con un derivado del ácido d-lisérgico o del ácido 9,10-dihidro-d-lisérgico, capaz de reaccionar, en un disolvente orgánico inerte y en presencia de un agente ligador de ácidos, y el compuesto I resultante se aísla y



se purifica y, si se desea, se salifica.

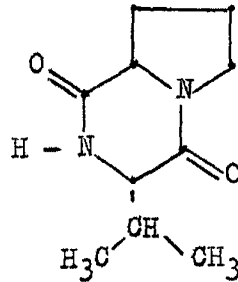
- Un método preferido para efectuar el procedimiento del invento consiste en suspender hidrocioruro de cloruro del ácido d-lisérgico o hidrocioruro de cloruro del ácido 9,10-dihidro-d-lisérgico y una sal del compuesto II en cloruro metilénico y añadir piridina u otra amina terciaria mientras se enfría. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 3 horas, se diluye la mezcla de la reacción con aproximadamente la misma cantidad de cloroformo y luego se lava primero con una solución saturada acuosa de carbonato sódico y luego una serie de veces con agua. Las soluciones usadas para el lavado se extraen con un disolvente orgánico y las fases orgánicas combinadas se secan, se evaporan al vacío y el residuo se separa en sus fracciones individuales, por ejemplo mediante cristalización o mediante cromatografía.
- 5.
- 10.
- 15.

- El procedimiento del invento también puede efectuarse usando anhídrido d-lisérgico o anhídrido 9,10-dihidro-d-lisérgico con ácido sulfúrico en lugar del haluro de acilo para la condensación con el compuesto II. En este caso se añade una suspensión de una sal del compuesto II y la cantidad calculada de una base terciaria en dimetilformamida a la solución recién preparada del anhídrido en dimetilformamida a 0°C, después de lo cual se elabora la mezcla de la reacción en la forma arriba descrita. El compuesto II, es decir la 2-amino-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo-[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina, que solo es estable en la forma de sus sales, es nuevo y puede, por ejemplo, producirse por el siguiente procedimiento que también forma parte
- 20.
- 25.
- 30.



de la invención:

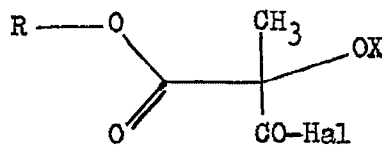
Se acila la 1,4-dioxo-3-isopropil-octahidro-pirrol-1o/1,2-a/7piracina de la fórmula III



III

con un derivado del éster del ácido malónico de fórmula general IV,

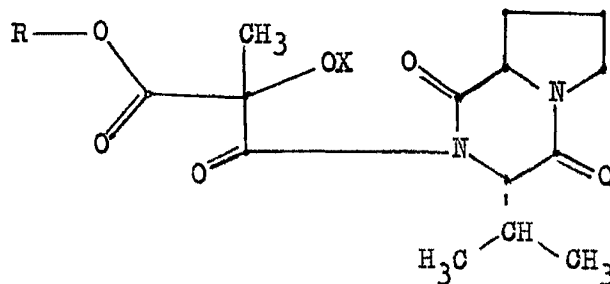
5.



IV

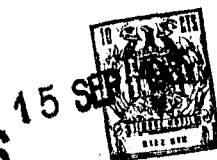
en la que R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono inclusive, X significa un radical protector capaz de ser disociado mediante hidrogenación, y Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo, luego se disocia el radical protector X del compuesto resultante de fórmula general V,

10.

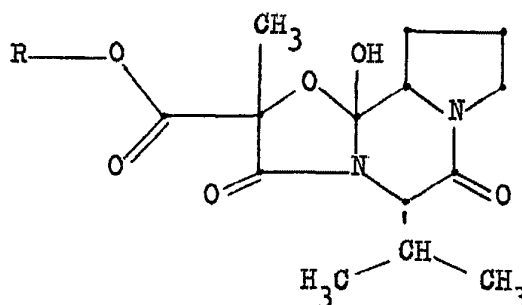


V

317496



en la que X y R tienen los significados arriba indicados, mediante hidrogenación y a continuación se convierte el compuesto de fórmula general VI,



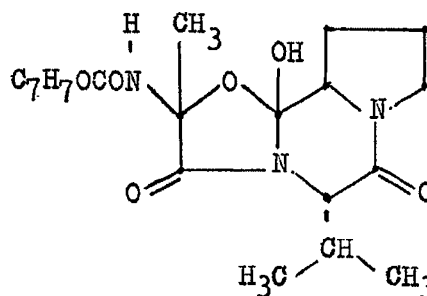
VI

- en la que R tiene el significado arriba indicado, resultante por ciclización espontánea, en una sal de 2-amino-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazoloz[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina en forma de por si conocida. Son ejemplos de radicales protectores capaces de ser disociados mediante hidrogenación el radical bencilo o el radical p-nitrobencilo.
- 5.
- 10.
- La producción del compuesto II puede, por ejemplo, efectuarse como sigue: La condensación de un compuesto IV con el compuesto III se efectúa preferentemente añadiendo por gotas la cantidad teórica de piridina absoluta a una mezcla del derivado del ácido malónico con
- 15.
- 1,4-dioxo-3-isopropil-octahidro-pirrolo[1,2-a]pirazina en dioxano absoluto y/o benceno y a continuación se calienta toda la mezcla durante otra hora hasta 70-90°C. Luego se disocia por hidrogenólisis el radical protector
- 20.
- del compuesto V resultante, por ejemplo por hidrogenación



catalítica en ácido acético glacial/agua, alcohol o una mezcla de ácido acético glacial y alcohol, resultando la ciclización espontánea para formar el compuesto VI.

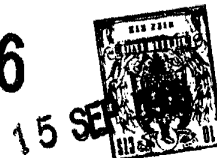
5. Luego se convierte el radical éster en forma de por si conocida en el radical amino. Se ha encontrado particularmente ventajosa la saponificación del radical éster para dar el ácido libre, la conversión en el cloruro de acilo y seguidamente en el nitruro de acilo, convirtiéndose el nitruro ya sea directamente según Curtius o a través del uretano benzílico de fórmula VII
- 10.



VII

para dar el compuesto amínico II. El procedimiento puede, por ejemplo, efectuarse como sigue:

15. Se hidroliza un éster VI para dar el ácido carboxílico correspondiente mediante tratamiento con una solución acuosa alcohólica 1 N de hidróxido sódico o un exceso de una solución acuosa de carbonato sódico a la temperatura ambiente, se convierte la sal sódica del ácido carboxílico en el cloruro de acilo con un exceso de cloruro oxalílico, se hace reaccionar el cloruro de acilo con un pequeño exceso de una solución acuosa al 30%
- 20.



- de nitruro sódico, por ejemplo en acetona absoluta a la temperatura ambiente, resultando el nitruro de acilo en forma de compuesto cristalino después de la elaboración en forma de por sí conocida. El cloruro de acilo arriba mencionado también puede producirse mediante reacción del ácido carboxílico libre, finamente pulverizado, con PCl₅ finamente pulverizado en éter absoluto a la temperatura ambiente. Mediante calentamiento del nitruro de acilo hasta ebullición con un pequeño exceso de alcohol bencílico en un disolvente inerte, por ejemplo benceno o cloroformo, durante corto tiempo, resulta el compuesto VII a través del isocianato que se forma como intermedio, con evolución de nitrógeno. El radical benciloxicarbonilo del compuesto VII puede ser disociado por hidrogenólisis en forma conocida, resultando el compuesto II, el que es inestable en su forma libre. El compuesto II puede ser aislado en forma de sus sales con ácidos orgánicos fuertes o con ácidos inorgánicos.

- En concordancia con la nomenclatura de los otros alcaloides del cornezuelo de centeno del tipo peptúrico, los dos nuevos alcaloides de fórmula I, en la que $\overset{x}{\text{---}}\overset{y}{\text{---}}$ significa ---CH=C , han sido denominados ergovalina y ergovalinina, mientras que el compuesto 9,10-dihidro (fórmula I, en la que $\overset{x}{\text{---}}\overset{y}{\text{---}} = \text{---CH}_2\text{---CH}$) ha sido denominado 9,10-dihidro-ergovalina.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto

- Los compuestos I son cristalinos a la temperatura ambiente y con ácidos orgánicos o inorgánicos forman



- sales que son estables y cristalinas a la temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales. Los ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico, o ácidos orgánicos fuertes tales como el ácido oxálico, tartárico o metanosulfónico.
- 5.

- Los compuestos I tienen marcadas propiedades adre-
nolíticas y reductoras de la presión sanguínea. Los com-
puestos pueden, por lo tanto, usarse en el tratamiento
de una variedad de desórdenes circulatorios (hipertonia,
desórdenes de la circulación sanguínea periférica) así
como en el caso de jaqueca y diversas enfermedades psi-
cosomáticas. También pueden ser usados en la ginecología
para regular la actividad del útero. Otra ventaja pronun-
ciada de los compuestos I consiste en la posibilidad de
su uso como anticonceptivos
- 10.
- 15.

Una dosificación diaria adecuada es de 0,2 a 5 mg administrada en forma parentérica o 0,5 a 10 mg per os.

- Los compuestos de fórmula I pueden usarse para
administración oral, entérica o parentérica. Con el fin
de producir preparaciones medicinales adecuadas se elab-
oran los compuestos del invento con adyuvantes orgáni-
cos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente
aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvan-
tes:
- 20.
- 25.

tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido
esteárico;

jarabes : soluciones de azúcar de caña,
azúcar invertida y glucosa;

30. soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina y



aceites vegetales;

supositorios : aceites naturales o endurecidos y ceras.

5. Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes o aromatizantes.

10. La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contengan, además de un soporte fisiológicamente aceptable, el compuesto de fórmula I y/o una sal de adición de ácido del mismo.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado. Los puntos de fusión son corregidos.

15. EJEMPLO 1: Ergovalina y ergovalinina.

a) Ester metílico de N-benciloxicarbonil-L-prolil-L-valina.

20. Se disuelven 98,4 g (0,75 moléculas - gramo) de éster metílico de L-valina (P.E. 60°/11 mm Hg) y 187,5 g (0,75 moléculas-gramo) de N-benciloxicarbonil-L-prolina en 750 cc de éter absoluto y se añaden por gotas 171,0 g (0,83 moléculas-gramo) de N,N'-diciclohexil-carbodiimida en 250 cc de éter absoluto mientras se agita bien en el transcurso de media hora, con lo cual
25. la temperatura lentamente sube a los 35° y resulta un precipitado de urea N,N'-diciclohexílica. Seguidamente se calienta hasta ebullición durante una hora, luego se enfría la mezcla de la reacción y se separa la urea N,N'-diciclohexílica precipitada por filtración. Con
30. el fin de separar los materiales iniciales no reacciona



- dos el filtrado que ha sido diluido con éter se lava primero dos veces con una solución normal de bicarbonato sódico, cada vez con 500 cc, luego dos veces con la misma cantidad de ácido clorhídrico normal y finalmente con agua hasta neutro. Después de extraer seguidamente las fases acuosas dos veces, cada vez con un litro de éter, se secan las soluciones etereas y se evapora el disolvente, con lo cual resulta un aceite incoloro viscoso, $n_D^{20} = 1.5115$, el que se sigue elaborando sin purificación adicional, ya que el éster metílico de N-benciloxicarbonil-L-prolil-L-valina no puede ser cristalizado.
5. b) 1,4-dioxo-3-isopropil-octahidro-pirroló/1,2-a/piracina.
10. Se hidrogenan 25,5 g (0,070 moléculas-gramo) de éster metílico de N-benciloxicarbonil-L-prolil-L-valina bruto con 10 g de un catalizador de paladio/carbón animal (5% de paladio) en 150 cc de acetato etílico y 100 cc de ácido acético glacial. Al disminuir la absorción de hidrógeno se evacua el matraz de hidrogenación y se continúa la hidrogenación, con lo cual se absorbe nuevamente hidrógeno. Se absorbe un total de 1360 cc de hidrógeno. Al detenerse la absorción de hidrógeno se separa el catalizador por filtración, se separa el disolvente y se calienta el residuo aceitoso en un alto vacío durante 4 horas hasta 120-130°, con lo cual ocurre la cristalización después de aproximadamente una hora. Después de recrystalizar de acetato etílico se obtiene la 1,4-dioxo-3-isopropil-octahidro-pirroló/1,2-a/piracina pura con un P.F. de 190-192° en forma de
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

317496

- 11 -

15 SEP



agujas incoloras $[\alpha]_D^{20} = -159^\circ$ (c = 0,7 en etanol).

c) 2-(2-benciloxi-2-metil-0-etil-malonil)-1,4-dioxo-3-isopropil-octahidro-pirrolol[1,2-a]piracina.

5. Se suspenden 58,8 g (0,3 moléculas-gramo) de 1,4-dioxo-3-isopropil-octahidro-pirrolol[1,2-a]piracina en 40 cc de dioxano absoluto y se añaden 23,7 g (0,3 moléculas-gramo) de piridina absoluta. Se añaden por gotas a la mezcla a $+10^\circ$ en el transcurso de 10 minutos 81 g (0,3 moléculas-gramo) de cloruro de semi-éster del ácido metil-
10. benciloxi-malónico y seguidamente se calienta hasta 70° durante una hora y media mientras se agita. Después de enfriar se vierte la mezcla de la reacción sobre hielo, se añade un exceso de ácido clorhídrico 2 N y se extrae tres veces con éter. Se lavan las soluciones etéreas pri-
15. mero con una solución de bicarbonato sódico y luego con agua. Después de secar la solución etérea con sulfato sódico y de separar el disolvente se obtiene un producto bruto cristalino, el que se recristaliza de éter y proporciona 2-(2-benciloxi-2-metil-0-etil-malonil)-1,4-dioxo-
20. 3-isopropil-octahidro-pirrolol[1,2-a]piracina con un P.F. de $110-111^\circ$. Pueden obtenerse porciones adicionales de producto de acilación con un P.F. de $104-105^\circ$ de los li-
cores madres mediante cristalización repetida. $[\alpha]_D^{20} = +138^\circ$ (en etanol).

25. d) 2-etoxicarbonil-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolol[3,2-a]pirrolol[2,1-c]piracina.

30. Se hidrogenan a 20° y a presión normal 20 g (46,5 milimoléculas-gramo) de 2-(2-benciloxi-2-metil-0-etil-malonil)-1,4-dioxo-3-isopropil-octahidro-pirrolol[1,2-a]piracina en 200 cc de acetato etílico absoluto y 20 g de pala



15

- dio prehidrogenado sobre carbón animal activo (5% de paladio) como catalizador. Después de haberse absorbido la cantidad teórica de hidrógeno (aproximadamente 15 horas) se detiene la hidrogenación. Luego se separa el catalizador por filtración, se lava bien el residuo con acetato etílico y se separa el disolvente en un vacío. Después de la recristalización repetida de éter isopropílico se obtiene la 2-etoxicarbonil-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina pura con un P.F. de 104-105°. $[\alpha]_D^{20} = -7^\circ$ (c = 2 en etanol).
- Espectro ultravioleta: $\lambda_{\max} = 200.5 \text{ m } \mu$ (log $\xi = 4,17$ en etanol).
15. e) 2-carboxi-2-metil-5-isopropil-10-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.
- Se disuelven a la temperatura ambiente 52,5 g (0,154 moléculas-gramo) de 2-etoxicarbonil-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina finamente pulverizada en 230 cc de hidróxido sódico normal y se deja reposar durante dos horas. Con el fin de liberar la 2-carboxi-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina resultante, se acidifica con 60 cc de ácido clorhídrico 4 N, con lo cual cristaliza el ácido
25. que es ya casi analíticamente puro. Después de la filtración se recristaliza el residuo una vez más de metanol/agua: agujas incoloras con un P.F. de 187-188°, $[\alpha]_D^{20} = -16,5^\circ$ (c = 2,2 en piridina). Espectro ultravioleta:
- $\lambda_{\max} = 201 \text{ m } \mu$ (log $\xi = 4,16$ en etanol).
30. f) 2-clorocarbonil-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-

317496

15 SEP.



dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.

5. Se suspenden 15,6 g (50 milimoléculas-gramo) de 2-carboxi-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina finamente pulverizada en 250 cc de éter absoluto y se añade en porciones a la suspensión un total de 20,8 g de pentacloruro fosfórico recién sublimado. Seguidamente se agita la mezcla de la reacción a la temperatura ambiente
10. durante una hora y media y se separa el residuo precipitado del cloruro de ácido de la solución etérea por filtración, se lava bien con éter absoluto y se seca a 20° en un alto vacío: 2-clorocarbonil-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo
15. [2,1-c]piracina, P.F. 133-134° (descomposición), $\alpha_D^{20} = +18^\circ$ (c = 1 en CHCl₃).
- g) 2-azidocarbonil-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.
20. Se disuelven a la temperatura ambiente 18,7 g (56,5 milimoléculas-gramo) de 2-clorocarbonil-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina en acetona absoluta exenta de metanol y se añaden a la solución 7,3 g de nitruro sódico
25. en 18 cc de agua, con lo cual cristaliza nuevamente una porción del nitruro sódico al combinar las dos soluciones. Se agita la suspensión a 20° durante media hora y seguidamente se concentra casi hasta sequedad a 20° en un evaporador rotatorio. Se sacude el residuo entre una
30. solución helada de bicarbonato sódico y cloruro metil-



- nico y se extrae la solución de bicarbonato otras dos veces de cloruro metilénico. La solución en cloruro metilénico de la 2-azidocarbonil-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina se lava una vez con agua helada, se seca bien y se separa el disolvente en un vacío a 20° ya que el nitruro tiende a descomponerse. La 2-acidocarbonil-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina cristalina se obtiene por recristalización de cloruro metilénico/éter de petróleo. Agujas finas con aspecto de algodón en rama, con un P.F. de 98° (descomposición), $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$ (c = 1 en CHCl₃). Espectro infrarrojo: bandas más importantes a 3480-3400 (anchas), 2250, 2190, 2145, 1721, 1686 y 1650 cm⁻¹ (en cloruro metilénico).
5. 10. 15.
- h) 2-N-benciloxicarbonilamino-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.
20. Se calientan hasta ebullición al reflujo 6,5 g (19,2 milimoléculas-gramo) de 2-acidocarbonil-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina y 6,5 cc de alcohol bencílico absoluto en 40 cc de cloroformo absoluto durante una hora. Luego se libera la mezcla de la reacción de los componentes de alta volatilidad y seguidamente se separa la porción mayor del exceso de alcohol bencílico en un alto vacío. Después de recristalizar de acetato etílico el residuo proporciona 2-N-benciloxicarbonilamino-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo [3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina con un P.F. de 187-188°. Con fines
25. 30.

317496



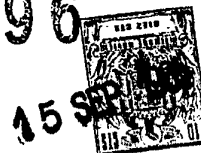
de análisis se recristaliza repetidamente de acetato etílico una muestra del compuesto, con lo cual el P.F. llega a los 190-191°. Prismas incoloros, $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ (c = 2 en etanol).

5. i) Hidrocloreuro de 2-amino-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.

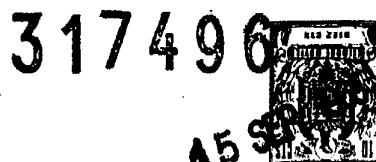
- Se disuelven 3,7 g (8,86 milimoléculas-gramo) de 2-N-benciloxicarbonilemino-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina en 50 cc de metanol absoluto y se añade la solución a una suspensión de 5 g de catalizador de paladio/carbón animal activo prehidrogenado (5% de paladio) en 50 cc de metanol absoluto. Inmediatamente antes de la hidrogenación se añaden a la mezcla 11 cc de una solución al 11% de ácido clorhídrico en metanol absoluto y se efectúa la hidrogenación tan rápidamente como sea posible. Después de haber finalizado la hidrogenación, se separa el catalizador por filtración, se concentra el filtrado hasta aproximadamente 20 cc a aproximadamente 20° y se diluye con éter absoluto, después de lo cual cristaliza rápidamente el hidrocloreuro de 2-amino-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina. Se filtra, se lava bien el precipitado con éter absoluto y se seca a 20° en un alto vacío: polvo microcristalino incoloro o de color ligeramente verde con un P.F. de 163° (descomp.).
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

- j) Ergovalina y ergovalinina.

- Se suspenden 2,0 g (6,25 milimoléculas-gramo) de hidrocloreuro de 2-amino-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina
- 30.



- y 5 g (12,4 milimoléculas-gramo) de hidrocioruro de cloruro del ácido d-lisérgico en 40 cc de cloruro metilénico absoluto, se enfría la mezcla a 0° y se añaden de una sola vez a la misma temperatura 22 cc de piridina absoluta.
5. Se agita la mezcla durante otra/hora ^{media} a 0°, se calienta hasta 20° y se deja completar la reacción a esta temperatura mientras se agita durante una hora. Con fines de la elaboración posterior se diluye la mezcla de la reacción con cloruro metilénico y se extrae la solución de cloruro metilénico primero con solución saturada de carbonato sódico y luego dos veces con agua. Se sacuden las fases acuosas otras dos veces con cloruro metilénico, se combinan las soluciones de cloruro metilénico que han sido lavadas hasta neutro, se secan con Na₂SO₄ y se separa el disolvente en un vacío: el producto bruto resulta en forma de resina par-
10. da, de la cual puede separarse la ergovalinina directamente mediante recristalización de metanol. Después de otra recristalización de metanol la ergovalinina es pura en el cromatograma de capa delgada. Planchas rectangulares incoloras, P.F. 221-222°, $[\alpha]_D^{20} = +419^\circ$ (c = 0,3 en cloroformo), $[\alpha]_D^{20} = +438^\circ$ (c = 0,5 en piridina), reacción cromática de Keller: azul, espectro ultravioleta: $\lambda_{\text{max}} = 239 \text{ m } \mu$ (log $\zeta = 4,32$) y 311 m μ (log $\zeta = 3,93$). Mínimos a 230 y 268,5 m μ .
15. El licor madre que queda después de la cristalización se cromatografía sobre 95 g de óxido aluminico (Merck). Se eluye una cantidad adicional de ergovalinina de la columna con cloruro metilénico y 0,1% de metanol, seguida por fracciones que son una mezcla de ergovalina y ergovalinina.
20. Puede eluirse la ergovalina prácticamente pura de la colum-
- 25.
- 30.



na con cloruro metilénico y 0,2 a 0,5% de metanol. Después de cristalizar de acetato etílico este compuesto es puro en la cromatografía de capa delgada: agujas finas prácticamente incoloras, P.F. 177-178° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = -143^\circ$

5. (c = 0,6 en cloroformo), $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ (c = 0,6 en piridina), espectro ultravioleta: $\lambda_{\text{max}} = 241 \text{ m } \mu$ (log $\zeta = 4,32$) y 311,5 m μ (log $\zeta = 3,97$). Mínimos a 232 y 269,5 m μ .

Sulfato de ergovalina: agujas finas con espectro de algodon en rama de metanol, P.F. 205-

10. 206° (descomp.), $[\alpha]_D^{20} = +106,5^\circ$ (c = 0,5 en agua).

EJEMPLO 2: 9,10-dihidro-ergovalina.

Se suspenden 320 mg (1 milimolécula-gramo) de hidrocioruro de 2-amino-2-metil-5-isopropil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina en 980 mg

15. (3 milimoléculas-gramo) de hidrocioruro de cloruro del ácido 9,10-dihidro- α -lisérgico en 50 cc de cloruro metilénico absoluto. Se añaden a esta suspensión a 0° 25 cc de piridina, resultando inmediatamente una solución oscura. Esta solución se agita durante media hora a 0° y seguidamente durante una
20. hora y media a la temperatura ambiente. Se añaden a la solución de la reacción 200 cc de solución diluida de carbonato sódico y se extrae la mezcla tres veces con cloroformo. Se secan los extractos de cloroformo combinados sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente en un vacío. Con el fin
25. de separar tanto como sea posible la piridina se evapora la mezcla otras tres veces con benceno.

La purificación del producto bruto se efectúa ventajosamente mediante cromatografía sobre una columna de óxido aluminico. Se disuelve el producto bruto en cloroformo y se absorbe sobre una cantidad 30 veces mayor de óxido aluminico

30.

317496



(Merck actividad 1). La elución con cloruro metilénico conteniendo 1 a 2% de metanol, la evaporación del disolvente y la recristalización del residuo de etanol/aceta- to etílico (1:1) proporciona la 9,10-dihidro-ergovalina con un P.F. de 221-222°, $[\alpha]_D^{20} = -5,8^\circ$ (c = 1 en clo- roformo), reacción cromática de Keller: azul con tinte violeta, espectro ultravioleta: $\lambda_{max} = 223 \text{ m } \mu$ (log $\xi = 4,51$), 280 m μ (log $\xi = 3,84$) y 291 m μ (log $\xi = 3,75$). Mínimos a 244,5 y 288,5 m μ .

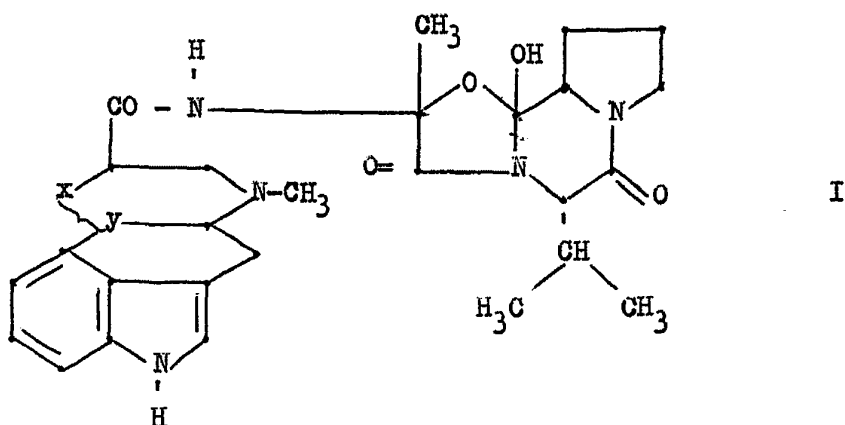
10.

N O T A

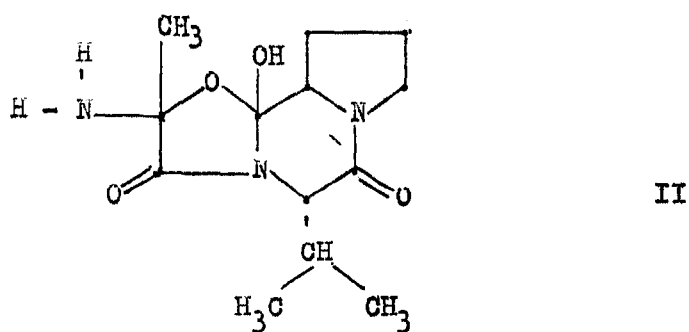
Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe ha- cerse constar que las disposiciones anteriormente indica- das, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuan- to no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patentes presentadas en Suiza con fechas 16 de septiembre de 1964, nº 12 018/64 y 26 de octubre de 1964 nº 13 840/64; acogién dose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que consti- tuye la esencia del referido invento y por lo que se soli- cita 1er. Certificado de Adición en España, sobre: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE Nº 277 233 CONCEDI DA EL 28 DE SEPTIEMBRE DE 1962, POR: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la paten- te nº 277 223 concedida el 28 de septiembre de 1962, por: "Procedimiento de obtención de compuestos heterocíclicos" de fórmula general I,

30.



en la que x y y significa $-CH=C$ ó $-CH_2-CH$, caracterizadas porque se condensa una sal de un compuesto II



5. con un derivado del ácido d-lisérgico o del ácido 9,10-dihidro-d-lisérgico, capaz de reaccionar, en un disolvente orgánico inerte y en presencia de un agente ligador de ácidos, y el compuesto resultante I se aísla y se purifica.



2ª.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el derivado del ácido d-lisérgico o del ácido 9,10-dihidro-d-lisérgico es el hidrocloruro de cloruro de ácido.

5. 3ª.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el derivado del ácido d-lisérgico o del ácido 9,10-dihidro-d-lisérgico es el anhídrido con ácido sulfúrico.

10. 4ª.- "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 277 223, concedida el 28 de septiembre de 1962, por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS". tal y como quedan sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 15 SEP 1966

SANDOZ, A. G.

AGUIRRE Y MODEI
Firmado: F. Hernández Ruiz